

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. F. P. Gall

**Tierexperimentelle Untersuchungen
zur hyperthermen Zytostatikaperfusion
unter dem besonderen Aspekt
der Schädigung des peripheren Nerven**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Peter Hermanek
aus Wien

1981 № 437

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. F. P. Gall

**Tierexperimentelle Untersuchungen
zur hyperthermen Zytostatikaperfusion
unter dem besonderen Aspekt
der Schädigung des peripheren Nerven**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Peter Hermanek
aus Wien

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: Priv.-Doz. Dr. J. Tonak
Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall
Tag der mündlichen Prüfung: 23.11.1981

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546222_0037

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Problemstellung und allgemeiner Teil	5
III. Durchführung und Methodik	20
IV. Ergebnisse	33
V. Diskussion	54
VI. Literaturverzeichnis	73

I. EINLEITUNG

Das Prinzip der Anwendung von Hyperthermie in der Therapie maligner Tumoren läßt sich bis in das vorige Jahrhundert zurückverfolgen (Busch 1866, Bruns 1887, Coley 1906, Rohdenburg 1918). Während die Erhöhung der Körpertemperatur über 37° Celsius, erreichbar zum Beispiel durch Fieberreaktion (Coley 1906), möglich und umstritten ist, spielt in jüngerer Zeit die isolierte Organ- bzw. Extremitätenüberwärmung eine wichtige Rolle in der Onkologie. Götze und Schmidt beschrieben schon 1931 günstige Resultate bei Überwärmung des Peniskarzinoms im Wasserbad. Die theoretische Begründung für all diese Behandlungsmethoden wurde erst in den letzten 20 Jahren erbracht. Seither konnten verschiedene Autoren (Crile 1962, Dickson 1977, G. M. Hahn 1978) nachweisen, daß durch Überwärmung Tumorzellen in der Regel selektiv im Vergleich zu gesunden Körperzellen geschädigt werden.

Neben der Überwärmung von Organen oder Extremitäten hat sich vor allem die lokale Applikation eines Zytostatikums bis hin zu Konzentrationen, die bei systemischer Anwendung auf andere Organe toxische Wirkungen zeigen würden, in der Therapie maligner Tumoren bewährt. Der synergistische Effekt dieser Mechanismen läßt sich mittels Perfusion eines Organs bzw. einer Extremität über eine extrakorporale Zirkulation mit entsprechenden Zusätzen ausnützen. Möglicherweise führt dies auch zu einer Stimulation des Immunsystems; nur so lassen sich günstige Auswirkungen auf weit entfernte Tochtergeschwülste eines Tumors erklären (Stehlin 1975, Wieberdink 1979). Eine schematische Darstellung einer hyperthermen Perfusion zeigt Abbildung 1 (Seite 4).

Nachdem Creech 1957 als erster eine tumorbefallene Extremität normotherm mit hochdosierten Zytostatika perfundierte sowie Cavaliere 1967 hypertherme Perfusionen ohne Zytostatika-

zusatz durchführte, hat sich die hypertherme Zytostatikaperfusion beim malignen Melanom bewährt (Stehlin 1979, Krementz 1979, Tonak 1979, Mc Bride 1975, Sugarbaker 1976). Die Indikation zu diesem Eingriff ist bei malignen Melanomen ohne Fernmetastasen im Mikrostadium 2 und 3 nach Clark bei einer maximalen vertikalen Eindringtiefe von größer als 0,76 mm sowie allen Melanomen der Mikrostadien 4 und 5 ohne Fernmetastasen (High-Risk-Melanome) gegeben (Tonak et.al. 1978).

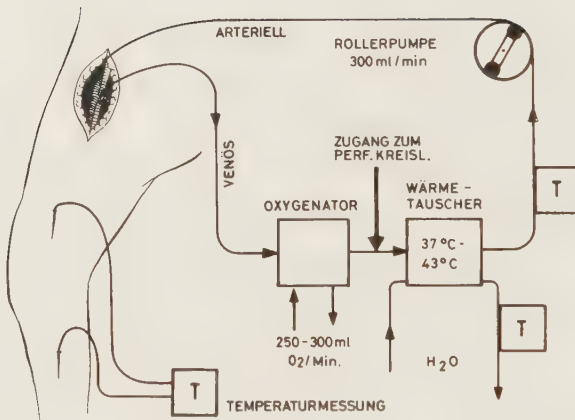


Abb. 1 : Schematische Darstellung einer
hyperthermen Extremitätenperfusion

II. PROBLEMSTELLUNG UND ALLGEMEINER TEIL

1. Komplikationen bei hyperthermer Zytostatikaperfusion.

Das Verfahren der hyperthermen Zytostatikaperfusion ist mit Nebenwirkungen behaftet (siehe Tabelle 1, Seite 6). Die Letalität schwankt in der Literatur zwischen 0 und 18 %, selten kam es zu ausgedehnten Nekrosen, die eine Amputation erforderlich machten, häufiger traten Schwellungszustände auf.

Eine weitere Komplikation stellen reversible und irreversible Nervenschädigungen dar, die sich beispielsweise in Parästhesien oder Paresen äußern. Im Rahmen einer größeren tierexperimentellen Studie an 66 Hunden wurden bei den letzten 12 Versuchstieren vergleichende Messungen der Nervenleitungsgeschwindigkeit an der perfundierten und an der nichtperfundierten unteren Extremität am fünften Tage post operationem

durchgeführte Perfusionen (n)	Reentsma (1960)	Boeckl (1965)	Stehlin (1975)	McBride (1974)	Kremenitz (1972)	Sugarbaker (1976)	Schraffordt Koops (1977)	Tonak (1979)
	231	17	185	678	584	262	31	142
dauernde Schwellungs- zustände (n)	14 (7 %)	keine Angabe	keine Angabe	9 (1 %)	41 (7 %)	4 (2 %)	keine Angabe	7 (5 %)
Nerven- lähmungen (n)	14 (7 %)	1 (6 %)	1 (0,5 %)	2 (0,3 %)	23 (4 %)	5 (2 %)	2 (6 %)	dauernd 5 (3,5 %) vorübergeh. 6 (4 %)
Gewebs- nekrosen (n)	17 (8 %)	keine Angabe	1 (0,5 %)	1 (0,1 %)		keine Angabe	1 (3 %)	2 (1,5 %)
Amputationen (n)	2 (1 %)	3 (12 %)	3 (2 %)	7 (1 %)	2 (0,3 %)	0 (0 %)	1 (3 %)	1 (1,5 %)
Todesfälle (n)	2 (1 %)	3 (18 %)	2 (1 %)	5 (0,7 %)	9 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (1,5 %)

Tab. 1 Regionale Komplikationen nach Perfusion

vorgenommen. Die direkte Bestimmung der Nervenleitungsgeschwindigkeit am freigelegten Nervus Ischiadicus (Hopf 1963) läßt eine Aussage über den Grad einer Schädigung am peripheren Nerven durch die hypertherme Zytostatikaperfusion zu.

2. Allgemeine Nervenphysiologie

a) Aufbau des peripheren Nerven

Ein peripherer Nerv setzt sich beim Menschen ebenso wie beim Hund aus einer großen Anzahl von Nervenfasern zusammen. Jeder einzelnen Nervenfaser kann man eine Nervenzelle zuordnen, aus der sie entspringt und deren langen Fortsatz (Keidel 1975) sie darstellt. Dieser sogenannte Neurit kann eine Länge von mehr als einem Meter erreichen.

Mikroskopisch unterscheidet man marklose oder markarme und markhaltige Nervenfasern, eine Tat-

sache, die für die Erregungsleitung von großer Bedeutung ist: So wird an der marklosen Faser ein elektrischer Impuls kontinuierlich und damit relativ langsamer fortgeleitet als an einer markhaltigen Faser, an der die Fortleitung saltatorisch erfolgt. Ein peripherer Nerv setzt sich meist aus markhaltigen und markarmen Faseranteilen zusammen. Gemeinsames Element aller Nervenfasern ist der innere Achsenzylinder, auch Axon genannt, der von der Axonmembran umgeben ist. Hierauf folgt bei den markhaltigen Fasern die Markscheide, die aus lipoidhaltigen und proteinhaltigen Schichten besteht und einen hohen elektrischen Widerstand besitzt. Die Markscheide ist in Abständen von 1 - 3 mm von den Ranvier'schen Schnürringen unterbrochen, sie fehlt an den marklosen Fasern. Außen sind alle Fasern von speziellen Gliazellen, nach ihrem Entdecker "Schwann - Zellen" genannt, eingescheldet und von Endoneurium umgeben.

Der gemischte periphere Nerv des Menschen ist aus einer Vielzahl einzelner Neuriten zusammengesetzt, die sich grob in motorische und sensible Anteile unterteilen lassen. Histologische Untersuchungen haben gezeigt, daß das Kaliber der Einzelfasern in einem solchen gemischten Nerven erhebliche Unterschiede aufweist, etwa in der Größenordnung von 0,1 bis 18 μ Durchmesser (siehe Seite 15, Tab 2).

b) Prinzip der Erregungsausbreitung im peripheren Nerven

Nachdem bereits im 18. Jahrhundert durch Galvani (1738 - 1798) elektrische Entladungen an Nerven gefunden wurden und Helmholtz und Baxt (1868) die bis dahin als unmeßbar schnell geltenden Nervenleitungsgeschwindigkeit am Nervus Ischiadicus des Frosches mit 25 m / sec bestimmten, dauerte es bis zum Jahr 1952, bis

Hodgkin und Huxley (1952) mit ihrer Ionen-
theorie die Vorgänge der Erregung der Nerven
und ihrer Fortleitung befriedigend deuten
und erklären konnten.

Die Erregungsvorgänge am peripheren Nerven
spielen sich an der Axonmembran ab, die
neben einer geringen Ionendurchlässigkeit
einen hohen elektrischen Widerstand und eine
große Kapazität aufweist. Der Innenraum des
Axons verhält sich in Ruhe gegenüber seiner
Umgebung elektrisch negativ, wobei unter
physiologischen Bedingungen eine Potential-
differenz von 50 - 80 mV, das sogenannte Ruhe-
potential, meßbar ist.

Das Ruhepotential kommt durch unterschied-
liche Ionenkonzentrationen zustande: Im Innern
des Axons überwiegen K^+ - Ionen, ein Ladungs-
ausgleich wird durch Proteine und organische
Anionen hergestellt. Im Extrazellulärraum

finden sich vorwiegend Na^+ - Kationen und Cl^- - Anionen. Das Verhältnis der Konzentrationen von K^+ innerhalb und außerhalb des Axons kann zwischen 20 : 1 und 100 : 1 schwanken, die Konzentrationen für Cl^- verhalten sich stets reziprok.

Ein Ausgleich der unterschiedlichen Ionenkonzentrationen wird durch die Struktur der Axonmembran verhindert. Zum einen stellt diese eine semipermeable Membran dar, die aufgrund ihrer Porengröße für die kleinen K^+ - Ionen am besten durchgängig ist, zu anderen verhält sie sich wie ein Kondensator. Ein Ausstrom von Kalium - Kationen führt solange zur Aufladung des Membranpotentials, bis sich mit dem osmotischen Ausstrom ein Gleichgewicht einstellt. Passives Einströmen von Na^+ - Ionen in das Axoninnere wird von der aktiven gekoppelten Na^+ - K^+ - Pumpe ausgeglichen.

Zu einem Aktionspotential kommt es, wenn die Membran vom Ruhepotential ausgehend auf etwa - 50 mV depolarisiert wird. Zur Auslösung kommt es immer nur dann, wenn dieses sogenannte Schwellenpotential erreicht wird. Während eines Aktionspotentials erhöht sich die Permeabilität der Membran für Na^+ stark, es kommt zum Einstrom von Natrium-Ionen und damit zum Anstieg des Membranpotentials bis zum Spitzenpotential von + 30 mv. Darauf folgt die Phase der Repolarisation, in der die Verhältnisse des Ruhepotentials wiederhergestellt werden. In dieser Zeit ist der Nerv unerregbar (absolute Refraktärzeit) oder während der darauf folgenden relativen Refraktärzeit nur bei Erreichen eines erhöhten Schwellenpotentials depolarisierbar. Abbildung 2 zeigt schematisch die Phasen eines Aktionspotentials.

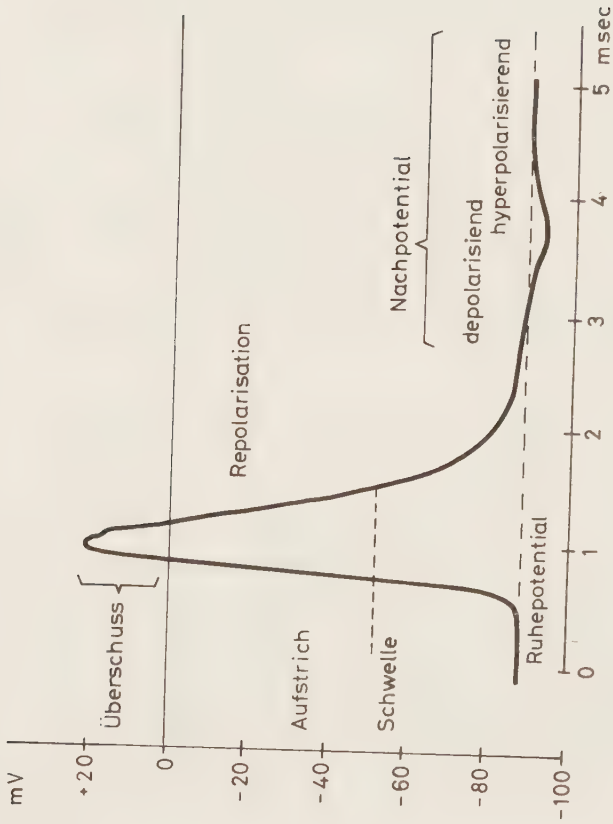


Abb. 2: Schematische Darstellung eines Aktionspotentials (nach Schmidt, R. F.: Grundriß der Neurophysiologie)

c) Einteilung der Nervenfasern

Die einzelnen Nervenfasern, aus denen sich ein peripherer Nerv wie der Nervus Ischiadicus zusammensetzt, können nach ihrer Dicke in Gruppen unterteilt werden. Eine Faser mit größerem Durchmesser besitzt eine dickere Markscheide, sie leitet Erregungen daher schneller fort als Fasern mit dünner Markscheide. Am langsamsten werden die dünnsten Nervenfasern, bei denen eine Markscheide fehlt, erregt.

Zur Beurteilung unserer Ergebnisse übernehmen wir die Einteilung der Einzelfasern nach Keidel in die Gruppen A, B und C. Die Fasern der Gruppe A, die den größten Durchmesser aufweisen, und damit die Aktionspotentiale am schnellsten fortleiten, werden hierbei nochmals in vier Untergruppen unterteilt. Bei Katzen besteht der Nervus Ischiadicus

Gruppen- bezeichnung	Faserdurchmesser in m	Markscheide	Leitungsgeschwindigkeit bei 37 °C in ms ⁻¹	typische Funktion
A α	10 - 20	dick	60 - 120	Motorische und afferente Fasern von den Muskelspindeln
β	7 - 15		40 - 90	Fasern der Berührungs- rezeptoren der Haut
γ	4 - 8	dünn	30 - 45	Efferente Fasern zu den intrafasalen Mus- kelfasern der Muskel- spindeln
δ	2,5 - 5		15 - 25	Fasern der Wärme-, Kälte- und Schmerz- rezeptoren der Haut
B	1 - 3	dünn	3 - 15	Präganglionäre vegetative Fasern
C	0,3 - 1,5	marklos	0,5 - 2	Postganglionäre Fasern des Sympathikus

Tab. 2 Einteilung der Nervenfasern
Nach H. Lullies aus W. Keidel, Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie

vorwiegend aus schnellen A - Fasern (Keidel).

Tabelle 2 zeigt die Einteilung der Nervenfasern nach Keidel.

3. Möglichkeiten zur Objektivierung von Schädigungen am peripheren Nerven.

Prinzipiell können zur Beurteilung von Schädigungen an peripheren Nerven drei Verfahren herangezogen werden: Die klinische Prüfung von Reflexen und Muskulatur, die Elektromyographie und die Elektroneurographie. Da sich die klinische Untersuchung bei Hunden naturgemäß nur auf eine grobe Beurteilung des Gangbildes beschränken mußte, waren wir gezwungen, ein anderes objektivierbares Verfahren zur Abschätzung der nervösen Schädigungen an der hypertherm perfundierten Extremität zu wählen; hierzu kamen die Elektromyographie und die Elektroneurographie in Frage.

Bei der Elektromyographie werden Veränderungen der Aktionspotentiale der Muskulatur hinsichtlich der Parameter Form, Dauer, Amplitude und Entladungsfrequenz gemessen und bewertet und hieraus indirekt auf den Zustand des Innervators geschlossen. Allerdings kommt es häufig zu einer Überlagerung der Aktionspotentiale von Muskulatur und Nerven. Demgegenüber bietet die aufwendigere Methode der direkten Elektroneurographie Vorteile, da hierbei die spezifische Funktion der Nervenfasern, nämlich die Erregungsleitung geprüft wird und so eine direkte Beurteilung pathologischer Vorgänge am peripheren motorischen Neuron erlaubt. Die Überlegenheit der direkten Elektroneurographie gegenüber der Elektromyographie hat Eichler bereits 1937 im einzelnen beschrieben:

— Man kann in einem dickeren Nerven durch einen einzigen Reiz viele Fasern gleichzeitig reizen.

- Man kann den Reizort und damit den Ort der Entstehung der Impulse wählen. Man kann ferner den Reizmoment festsetzen und damit unter Berücksichtigung der lokalen Latenz den Startmoment der Impulswelle.
- Die störenden Muskelaktionspotentiale können durch eine zweckmäßige Anordnung der Reiz- und der Ableitelektrode ausgeschaltet werden.
- Eine Markierung des Reizmoments durch den Reizeinbruch ist möglich.

Die aufgezeichneten Summenaktionspotentiale liefern folgende Informationen:

- Die Anwesenheit eines Aktionspotentials:
Ein Potential erscheint nur, wenn der Nerv noch vital ist.
- Die Größe des Aktionspotentials: Die Amplitudenhöhe ermöglicht eine Aussage über den Funktionszustand und die Anzahl

der gesunden Axone im gemischten Nerven.

- Die Nervenleitungsgeschwindigkeit : Sie läßt Aussagen über die motorischen und die sensiblen Faseranteile zu. Erniedrigte Leitungsgeschwindigkeiten zeigen entweder ein Trauma am Axon oder regenerierende Axone an. Die Leitungsgeschwindigkeit ist direkt aus der Latenzzeit bestimmbar.
- Der Kurvenverlauf der Aktionspotentiale: Ein qualitativer Eindruck kann durch den Kurvenverlauf gewonnen werden.
- Die Anstiegszeit und die Anstiegsstrecke des Aktionspotentials zeigen die Abhängigkeit von der Reizstärke.

III. DURCHFÜHRUNG UND METHODIK

A. Hypertherme Zytostatikaperfusion

1. Versuchsplan

Zwischen dem 19.3.1979 und dem 30.6.1979 wurden in der tierexperimentellen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen 12 große Bastard-Schäferhunde beiderlei Geschlechts operiert. Die 12 Versuchstiere, die bei einem durchschnittlichen Alter von $2,5 \pm 1,1$ Jahren ein Gewicht von $29 \pm 6,5$ kg besaßen, wurden in drei Untergruppen aufgeteilt. Je vier Hunde unterschieden sich voneinander in Bezug auf die während der Perfusion im operierten Hinterlauf erreichte Temperatur von 37° (normotherm), 40° (hypertherm) und 43° (extremhypertherm). Dem Perfusionskreislauf wurde jeweils das Zytostatikum

Melphalan in einer Dosierung von 2 mg / kg Körpergewicht zugesetzt. Am 5. postoperativen Tag wurde vor Tötung der Tiere die Nervenleitungsgeschwindigkeit des Nervus Ischiadicus an der operierten und der nichtoperierten hinteren Extremität im Seitenvergleich gemessen. Daneben wurde ein grobneurologischer Befund erhoben.

2. Operationsverfahren der hyperthermen Zytostatikaperfusion

Vom Leistenband ausgehend wurden die Arteria und die Vena femoralis superficialis nach distal über eine Strecke von 10 cm freipräpariert und proximal ligiert. Zur Isolierung der Extremität gegen den Körperkreislauf wurden abgehende Seitenäste unterbunden und eine Essmarch-Binde als Tourniquet angelegt. Vor einem Wärmeverlust wurde das Bein mit einer Aluminiumfolie geschützt.

Die Oxygenierung der Extremität erfolgte über eine extrakorporale Zirkulation mit einer Herz - Lungen - Maschine. Zur Messung der vollständigen Abriegelung des Perfusionskreislaufs diente eine von Tonak (1979) modifizierte Methode nach Stehlin (1961) und Schraffordt-Koops (1972). Ein Leck, das zum Abbruch der Operation gezwungen hätte, trat bei keinem der 12 Hunde auf.

Das Zytostatikum Melphalan in einer Dosierung von 2 mg / kg Körpergewicht wurde dem Perfusat langsam zugesetzt. Die Perfusionszeit von einer Stunde lief damit an.

Die Gewebstemperatur in der isolierten Extremität, die bei den einzelnen Versuchsreihen variiert wurde, konnte mittels in das subcutane Gewebe gestochener Temperatursonden (Thermocouple microbe Typ IT 18, Bailey Instruments) auf einem Gerät der

Doric Scientific digital genau abgelesen werden (Meßgenauigkeit $\pm 0,1^{\circ}$).

Nach Ablauf einer Stunde wurde die Extremität mit 5%-iger Plasmaproteinlösung ausgespült, die kanülierten Gefäße mit fortlaufender Naht (Ethicon 6x0, BV 1) verschlossen und die physiologische Durchblutung wiederhergestellt.

3. Postoperativer Verlauf und Komplikationen

Nach Beendigung des Eingriffs, der durchschnittlich etwa 3 - 4 Stunden in Anspruch nahm, wurden die Hunde extubiert und in einen beheizten Zwinger gelegt. Sie reagierten auf Zuruf. Am ersten postoperativen Tag konnten sich die Tiere erheben, das unsichere Gangbild war meist durch eine deutliche Schonung mit Nachziehen des operierten Beins geprägt. Den Tieren wurden normale

Hundekost sowie Wasser angeboten. Sie erhielten am 1. und 2. postoperativen Tag je 1 Gramm Chloramphenicol intramuskulär injiziert.

Da in Vorversuchen bereits mehr als 40 Hunde in gleicher Weise operiert worden waren, kam es bei der Serie, die Gegenstand dieser Arbeit ist, zu keinen Komplikationen oder einem Absterben der Tiere vor dem 5. postoperativen Tag.

4. Messung der Nervenleitungsgeschwindigkeit

a) Verwendete Geräte

Für die elektroneurographischen Untersuchungen am freigelegten Nervus Ischiadicus des Hundes benötigten wir eine Meßeinheit, die sich aus einer Präzisionshalterung zur Applikation der Elektroden am Nerven, einem

Reizgenerator, einem Zwei-Kanal-Elektroneurographen mit empfindlichem Verstärker und einer Aufzeichnungsvorrichtung zusammensetzte.

Für die Applikation der Elektroden am Nerven wurde eine von Blüchert (1980) konstruierter Elektrodenblock verwendet. Als Reizgenerator wurde ein volltransistorisierter Stimulator der Firma DISA Ministem, Typ 14 EO 1 benützt, der eine präzise Wiederholung der applizierten Rechteckimpulse zuläßt. Das Gerät zeigt Abbildung 3.

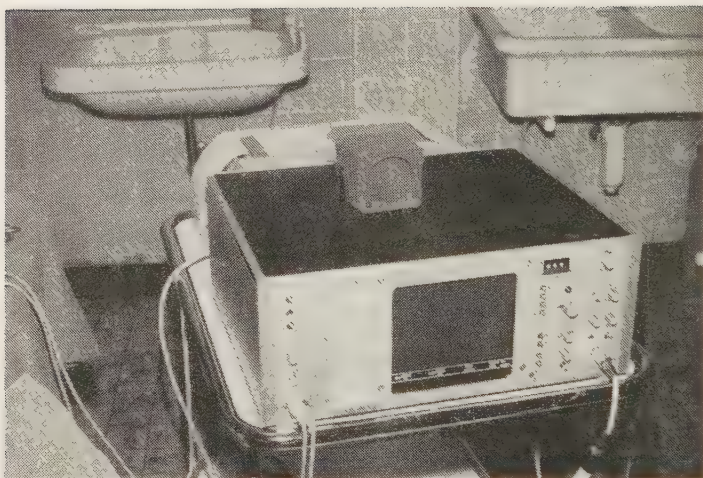


Abb. 3: Der verwendete Reizgenerator mit
Zwei - Kanal - Elektroneurograph
der Firma DISA Ministem.

Zur Verstärkung der bis in den mV-Bereich zu messenden Aktionspotentiale diente ein DISA-Zwei-Kanal-Elektroneurograph, der die eingehenden Signale einer vielfachen Verstärkung unterwarf. Die zum Teil sehr schwachen Aktionspotentiale unterliegen einer großen Störanfälligkeit durch Nebengeräusche und Grundrauschen. Daher mußten die Hunde und die Meßeinheit gut geerdet sein und die sogenannte Averaging-Technik angewendet werden (Irnich 1975). Die Aufzeichnung erfolgte über ein Oszilloskop am Elektroneurographen, dem ein Schreiber und eine Polaroid-Sofortbildkamera angeschlossen waren.

b) Operatives Verfahren

Am fünften Tag nach Perfusion wurden die Tiere ebenso wie beim Ersteingriff narkotisiert und beatmet. Die Lagerung auf dem

Operationstisch erfolgte in Seitenlage, die Extremitäten wurden in Streckstellung fixiert. Nach Oberflächendesinfektion und steriler Abdeckung wurde ein etwa 15 cm langer Hautschnitt S-förmig vom Hüft- zum Kniegelenk gelegt. Nunmehr wurde am seitlichen Oberschenkel die Muskelloge zwischen dem Musculus triceps femoris und dem Musculus vastus lateralis aufgesucht. Nach Durchtrennung der Fascie und stumpfer Spaltung der Muskelgruppen kam der darunterliegende Nervus Ischiadicus zum Vorschein. Nach vorsichtiger makroskopischer Freipräparation konnte das Operationsfeld mittels zweier Spreizer erweitert werden und mit der Feinpräparation begonnen werden (siehe Abbildung 4). Unter dem Operationsmikroskop wurde bei 40-facher Vergrößerung der Truncus vom Perineurium befreit und in die Fascikelgruppen aufgespalten. Nunmehr konnte die

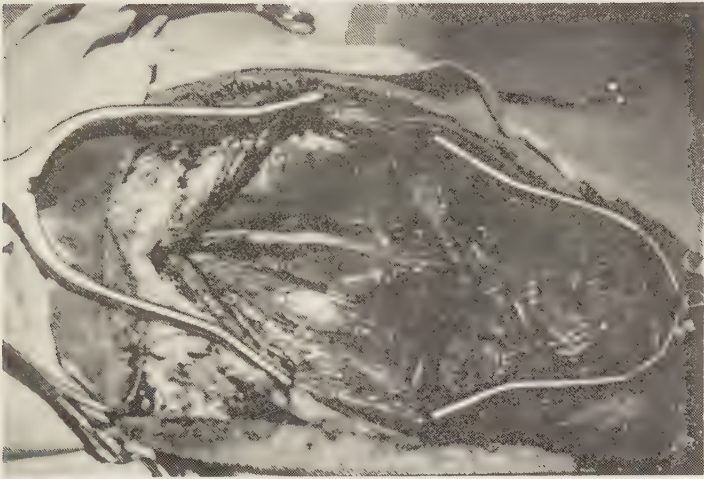


Abb. 4: Der freipräparierte Nervus Ischiadicus.

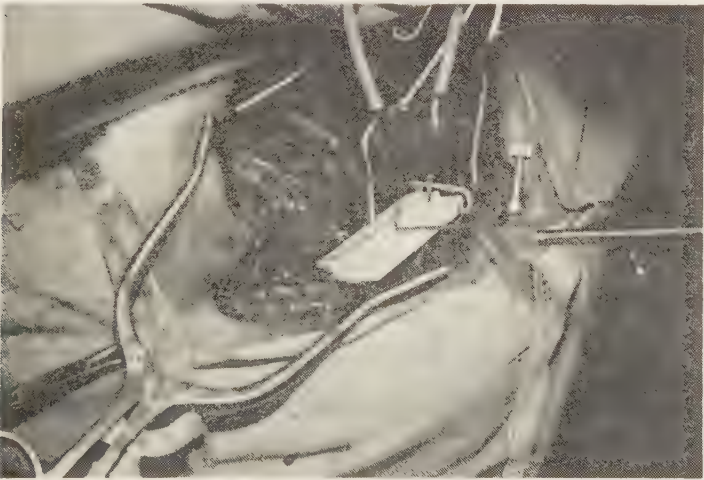


Abb. 5: Feinpräparierter Nervus Ischiadicus in
Halterung mit eingestochenen Reizelektroden.

vorher beschriebene Halterung mit den Elektroden angebracht werden und die Reizung des Nerven erfolgen (Abbildung 5). Während der Präparation des Nerven wurde auf eine sorgfältige Blutstillung Wert gelegt, da auf die Elektroden laufendes Blut das Meßergebnis beeinflußt hätte. Um ein Austrocknen des Nerven zu vermeiden, wurde auf diesen physiologische Kochsalzlösung aufgetropft.

Nach Ende der Messungen erfolgte der Wundverschluß, die Umlagerung auf die andere Seite und die vergleichende Messung der anderen Extremität in gleicher Weise.

c) Reizung des freigelegten Nerven

Zur Beurteilung der Erregungleitung am peripheren Nerven wird dieser durch einen

externen Impuls gereizt. Zur Auslösung der Erregung dienten Rechtecksimpulse, die möglichst kurz und in ihrer Intensität genügend hoch, das heißt supramaximal, gehalten wurden. Als Reizzeit erwies sich eine Dauer von 0,1 msec als günstig, da bei längeren Reizzeiten eine genaue Abgrenzung von Reiz und ausgelöstem Aktionspotential nicht mehr möglich ist. Die Reizintensität wurde stets supramaximal gewählt, also in einem Bereich, in dem eine weitere Erhöhung der Intensität die Amplitude des resultierenden Aktionspotentials nicht weiter erhöht. Die dazu benötigte mittlere Spannung lag zwischen 5 und 10 Volt.

5. Statistische Methoden

Zur Ergebnissicherung kamen folgende statistischen Hilfen zur Anwendung:

Der statistische Mittelwert berechnete sich

nach der Formel:

$$M = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Die Standardabweichung s des Einzelwertes wurde berechnet:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (M - x_i)^2}{n - 1}}$$

Die mittlere Streuung des Mittelwertes ergab sich nach der Formel:

$$\sigma = \sqrt{\frac{s^2}{n}}$$

Die statistische Absicherung zweier Mittelwerte gegeneinander erfolgte mit dem t - Test nach der Formel:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{s_1^2 + s_2^2}}$$

IV. Ergebnisse

1. Grobneurologischer Befund

Die grobneurologischen Untersuchungen der operierten Hunde ergaben keine verwertbaren Ergebnisse, da es bei 8 von 12 Tieren zu leichten bis mittelschweren Wundinfektionen gekommen war. Es fiel auf, daß alle Hunde die operierte Extremität deutlich nachzogen und schonten. Reflexe konnten an den infizierten Bein auch in Narkose nicht sicher ausgelöst werden, der Zustand der Muskulatur war aufgrund einer ödematösen Schwellung ebenfalls nicht sicher beurteilbar.

2. Befunde an der nicht operierten Extremität

Die Bestimmung der Nervenleitungsgeschwindigkeit mittels direkter Elektroneurographie

wurde bei 12 Hunden durchgeführt, bei denen die rechte, hintere Extremität fünf Tage zuvor einer hyperthermen Zytostatikaperfusion zugeführt worden war. Bei der vergleichenden Elektroneurographie konnten wir an der nicht operierten Extremität in 11 von 12 Fällen verwertbare Ergebnisse erzielen. Bei Hund Nr. 11 mußten die Messungen wegen eines technischen Fehlers abgebrochen werden.

Die für die Nervenleitungsgeschwindigkeit aus der Latenzzeit errechneten Werte gibt Tabelle 3 (Seite 35) wieder. Es zeigt sich an dem nicht operierten Bein eine gute Dispersion der Summenaktionspotentiale, d. h. die Zuordnung der einzelnen Gipfel der abgeleiteten Wellen zu den Faserarten A_α , A_β , A_γ , A_δ und B ist eindeutig möglich. Einige typische Kurven zeigen die Abbildungen 6 bis 9 (Seite 36 und 37).

Hund Nr.	A α	A β	A γ	A δ	B
1 (37°C)	77	--	--	--	--
2 (37°C)	56	--	--	--	--
3 (37°C)	63	42	--	13	5
4 (37°C)	68	49	29	17	10
5 (40°C)	83	41	23	19	10
6 (40°C)	83	--	22	16	--
7 (40°C)	59	46	26	20	14
8 (40°C)	83	27	12	9	6
9 (43°C)	83	32	--	8	--
10 (43°C)	74	29	18	12	4
11 (43°C)	--	--	--	--	--
12 (43°C)	63	--	31	13	7

Tab. 3: Nervenleitungsgeschwindigkeit am freigelegten Nervus Ischiadicus (m / sec)
- gesunde Extremität -



Abb. 6 : Summenaktionspotential Hund Nr. 2



Abb. 7 : Summenaktionspotential Hund Nr. 4



Abb. 8 : Summenaktionspotential Hund Nr. 5

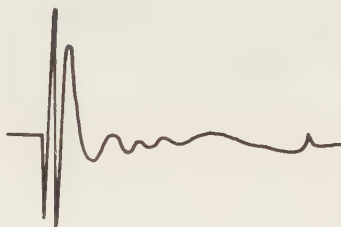


Abb. 9 : Summenaktionspotential Hund Nr. 6

Die Abbildungen 6 bis 9 zeigen jeweils eine gute Dispersion der einzelnen Faseranteile, insbesondere die Anteile $A-\alpha$ und $A-\beta$ sind deutlich abzugrenzen.

Während die $A\alpha$ -Welle bei allen Versuchstieren zu identifizieren war (100 %), gelang dies bei der $A\beta$ -, der $A\gamma$ - und der B-Faserwelle nur in 7 von 11 Fällen (64 %), während man die $A\delta$ -Fasern immerhin bei 9 von 11 Tieren (82 %) nachweisen konnte (siehe auch Abb. 13, Seite 50).

Die Durchschnittswerte für die Nervenleitungsgeschwindigkeiten der einzelnen Faserarten gibt Abb. 10 an.

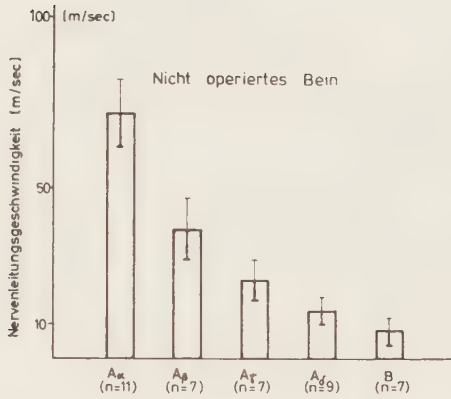


Abb. 10: Durchschnittliche Nervenleitungs geschwindigkeit am nicht operierten Bein, aufgeschlüsselt nach Faserarten

3. Befunde an der operierten Extremität

Die Messung der Nervenleitungsgeschwindigkeit am operierten rechten Hinterlauf von 12 Hunden am 5. postoperativen Tag gelang in allen Fällen. Die errechneten Meßwerte gibt Tabelle 4 an.

Hund Nr.	A α	A β	A γ	A δ	B
1 (37°)	39	13	--	8	--
2 (37°)	46	--	--	--	--
3 (37°)	45	--	13	7	--
4 (37°)	41	--	--	--	--
5 (40°)	41	--	--	--	--
6 (40°)	41	25	--	--	--
7 (40°)	40	--	--	--	--
8 (40°)	46	11	9	--	--
9 (43°)	42	--	13	8	--
10 (43°)	43	--	--	9	--
11 (43°)	48	--	16 ..	--	--
12 (43°)	52	--	--	--	--

Tab. 4: Nervenleitungsgeschwindigkeit am freigelegten Nervus Ischiadicus (m / sec)
- perfundierte Extremität -

Betrachtet man einige typische Summenaktionspotentiale, wie sie in der Abbildung 11-14 Seite 42 und 43, wiedergegeben sind, fällt zunächst die erhöhte Latenzzeit zwischen Reiz und Auftreten der $A\alpha$ Welle auf, die sich unmittelbar und ursächlich auf die errechnete Nervenleitungsgeschwindigkeit auswirkt. Des weiteren fehlen vielfach andere, eindeutig abzugrenzende Gipfel wie am gesunden Bein (Abb. 6-9, Seite 36 und 37), die den Faseranteilen $A\beta$, $A\gamma$ $A\delta$ oder B zuzuordnen wären.

Im einzelnen konnte zwar die $A\alpha$ Welle bei 100 % der Versuche identifiziert werden, die $A\beta$ Welle aber nur noch bei 3 von 12 Tieren (25 %), sowie die $A\gamma$ und die $A\delta$ -Wellen in 4 von 12 Fällen (33%). Die B-Fasern verschwanden völlig. Diese Ergebnisse verdeutlicht auch Abb. 17, Seite 50.



Abb. 11 : Summenaktionspotential Hund Nr. 2,
perfundiertes Bein: Deutliche Ver-
größerung der Latenz Reiz - Antwort.



Abb. 12 : Summenaktionspotential Hund Nr. 5,
perfundiertes Bein: Amplitudenver-
kleinerung bei mangelhafter Dispersion.

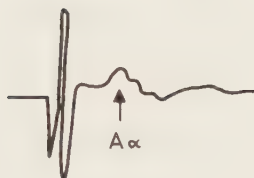


Abb. 13 : Summenaktionspotential Hund Nr. 6,
perfundiertes Bein: Verlängerung der
Latenzzeit.



Abb. 14 : Summenaktionspotential Hund Nr. 8,
perfundiertes Bein: Breitbasiges
Potential mit geringer Latenzvergrößerung.

Die errechneten Durchschnittswerte für die Nervenleitungsgeschwindigkeiten der einzelnen Faserarten gibt Abbildung 15, Seite 44, an.

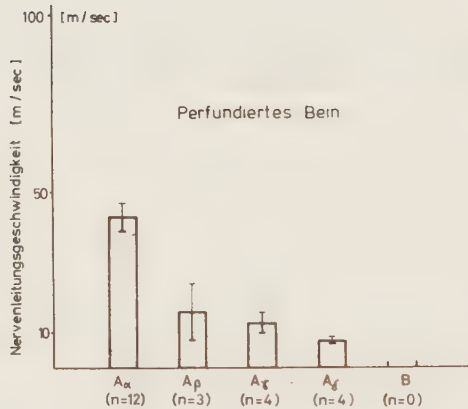


Abb. 15 : Durchschnittliche Nervenleitungs-
geschwindigkeit am perfundierten
Bein, aufgeschlüsselt nach Faser-
arten

4. Operierte und nicht operierte Extremität im Seitenvergleich

Um zu Aussagen über die Neurotoxizität der hyperthermen Zytostatikaperfusion mit Melphalan zu gelangen, wurden die Meßwerte für die operierte und die nichtoperierte Extremität miteinander verglichen. Hierzu bieten sich mehrere Möglichkeiten an.

Da bei allen Messungen die A α -Welle sicher zu identifizieren war, wurden hierfür die Meßreihen des gesunden, nicht operierten und des vorbehandelten Beins verglichen. Es ergab sich für die normale Extremität ein Durchschnittswert von 72 m / sec bei einer Standardabweichung von 10 m / sec, für die fünf Tage zuvor perfundierte Extremität jedoch nur ein Mittelwert von 43 m / sec bei einer Standardabweichung von 10 m / sec. Der Abfall des Werts ist

nach dem t-Test bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % signifikant. Dieses Ergebnis veranschaulicht Abb. 16, Seite 46.

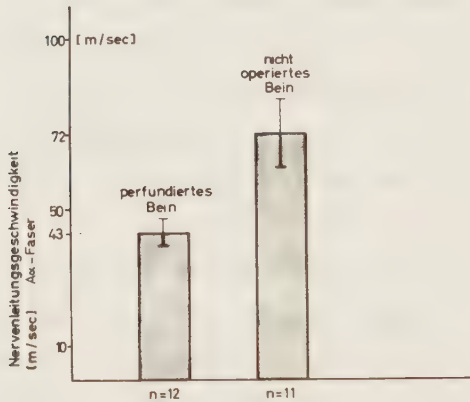


Abb. 16: Nervenleitungsgeschwindigkeit der A- α -Faser-Welle des Nervus Ischiadicus an der perfundierten (a; n = 12) und der nicht perfundierten (b; n = 11) Hundeextremität

Untersucht wurde der jeweilige prozentuale Abfall der Nervenleitungsgeschwindigkeit für die $A\alpha$ -Welle im Seitenvergleich gesundes Bein - operiertes Bein. Die Werte, die aus den Tabellen 3 und 4 errechnet werden können, gibt Tabelle 5 wieder.

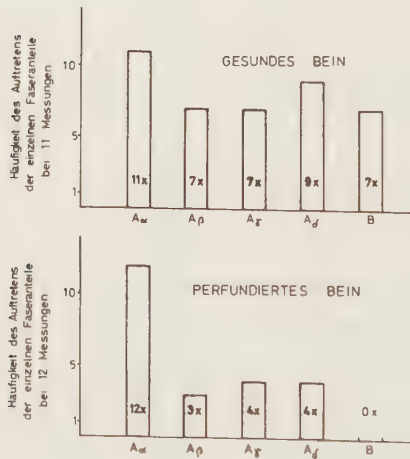
	Hund Nr.	prozentualer Abfall der Nervenleitungsge- schwindigkeit der A- α Faser	durchschnittlicher prozentualer Ab- fall der Unter- gruppen
37° C	1	49 %	34 % $\pm$ 13 %
	2	18 %	
	3	29 %	
	4	40 %	
40° C	5	51 %	47 % $\pm$ 10 %
	6	51 %	
	7	32 %	
	8	55 %	
43° C	9	49 %	36 % $\pm$ 17 %
	10	42 %	
	12	17 %	

Tabelle 5: Prozentualer Abfall der Nervenleitungs-
geschwindigkeit der A α -Welle, aufge-
schlüsselt nach der während der Perfusion
fünf Tage zuvor erreichten Temperatur.

Aus den 11 gemessenen Wertepaaren ergibt sich folgende Verteilung (Tab. 6):

Abfall der Nerven- leitungsgeschwindig- keit der $A\alpha$ -Welle in %	Zahl der Hunde (n = 11)
10 %	0
10 % - 19 %	2
20 % - 29 %	1
30 % - 39 %	1
40 % - 49 %	4
50 % - 59 %	3
60 %	0

Neben einer Verlangsamung der Leitungsgeschwindigkeit am Nervus Ischiadicus trat auch ein Verlust von langsameren Faseranteilen A- β , A- γ , A- δ und B auf. Die Ergebnisse sind vergleichend in Abbildung 17 dargestellt.



5. Zusammenhang zwischen der Nervenleitungsgeschwindigkeit und der während der Perfusion erreichten Temperatur.

Von Interesse und Bedeutung erschien auch die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der während der Perfusion erreichten Temperatur und der Nervenleitungsgeschwindigkeit besteht. Abbildung 18, Seite 52, zeigt die für die $A\alpha$ -Fasern gemessenen Werte in Abhängigkeit von der Temperatur jeweils bei 37° C (normotherm), 40° C (hypertherm) und 43° C (extrem hypertherm). In Abbildung 19 (Seite 53) findet sich der Zusammenhang zwischen dem prozentualen Abfall der Nervenleitungsgeschwindigkeit und der Temperatur für diese drei Gruppen.

Aus beiden Darstellungen kann keine Abhängigkeit zwischen der Verlangsamung der Nervenleitungsgeschwindigkeit und der während der Perfusion erreichten Gewebstemperatur

abgeleitet werden.

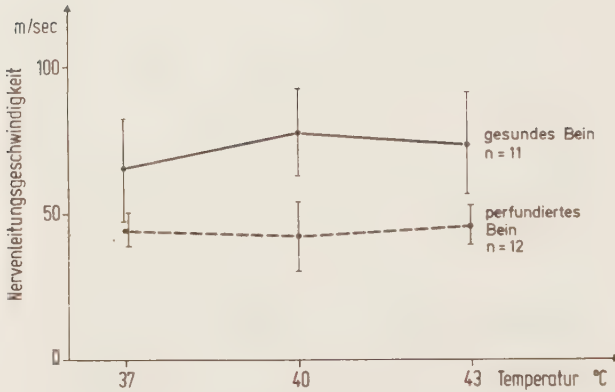


Abb. 18: Nervenleitungsgeschwindigkeit am freigelegten Nervus Ischiadicus bei 11 nicht perfundierten und 12 perfundierten Hundeextremitäten unter Berücksichtigung der bei der Operation erreichten Gewebstemperatur.

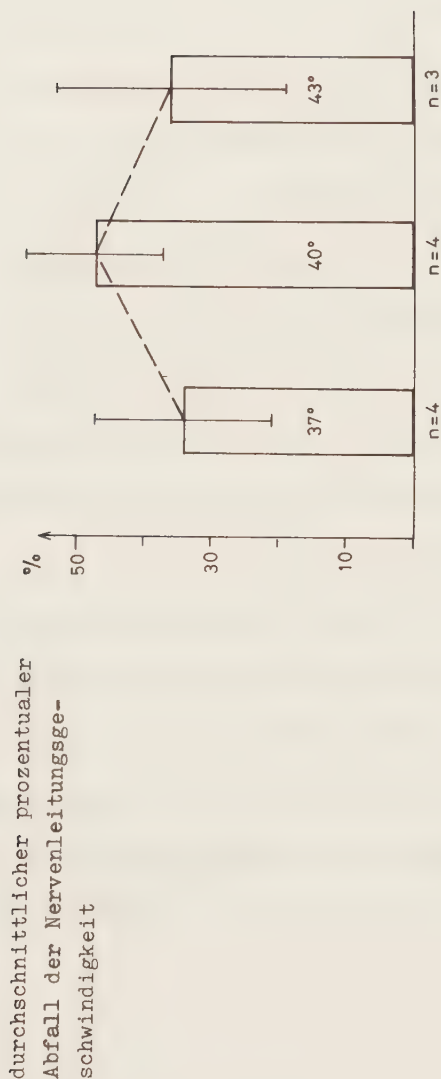


Abb. 19 : Prozentualer Abfall der Nervenleitungsgeschwindigkeit im
Seitenvergleich, aufgeschlüsselt nach der während der Per-
fusion fünf Tage zuvor erreichten Temperatur .

IV. DISKUSSION

Die hypertherme Zytostatikaperfusion mit Melphalan stellt ein Verfahren dar, das in der Behandlung des malignen Melanoms wesentliche Fortschritte gebracht hat. So konnte Tonak (1979) über eine Steigerung der 3-Jahres-Überlebensrate von 72 % ($\pm$ 12 %) bei 74 Patienten auf eine Rate von 98 % ($\pm$ 6 %, n = 51) im klinischen Stadium I berichten. Im klinischen Stadium II ergab sich eine Verbesserung der vorläufigen 3-Jahres-Überlebensrate nach Berkson-Gage von 29 % $\pm$ 15 % (n = 23) auf 72 % $\pm$ 18 % (n = 32). Diese günstigen Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit anderen Autoren. (Schraffordt-Koops 1977, Stehlin 1979, Krementz 1979, Mc Bride 1971, Westbury 1977).

Zu den Nebenwirkungen dieser aggressiven Therapie zählen auch Schädigungen am peripheren Nerven. Von Reemtsma (1960) werden diese mit

7 % angegeben, andere Autoren (Boeckl 1965, Stehlin 1975, Mc Bride 1971, Kremenz 1972, Sugarbaker 1976, Schraffordt-Koops 1977, Tonak 1979) erwähnen Größenordnungen zwischen 0,3 und 7 Prozent. Im einzelnen fanden sich vorübergehende Parästhesien, die 1 - 2 Monate anhielten, passagere und bleibende Paresen sowie das Auftreten von Schwellungszuständen und lokalen Nekrosen, das man eventuell in Zusammenhang sehen muß. Tabelle 1 (Seite 6) gibt die in der Literatur beschriebenen Komplikationen wieder.

Durch die erhebliche Zahl neurogener Komplikationen sahen wir uns veranlaßt, den Funktionszustand des peripheren Nerven am Beispiel des Nervus Ischiadicus nach hyperthermer Perfusion im Tierversuch zu überprüfen. Dazu erschien uns die direkte Elektroneurographie am freigelegten Nervus Ischiadicus, die eine genaue Bestimmung der Nervenleitungs-

geschwindigkeit ermöglicht, eine geeignete Methode. Die Nervenleitungsgeschwindigkeit ist nach Hopf (1963) ein guter Parameter zur Beurteilung der Nervenfunktion.

Ein gemischter peripherer Nerv kann durch verschiedene Einflüsse, die im weiteren noch diskutiert werden sollen, entweder am Axon oder an der Markscheide geschädigt werden, auch Kombinationen sind möglich. Von Bedeutung ist ferner die Anzahl der geschädigten oder untergegangenen Einzelfasern und diejenige Gruppe (siehe Tabelle 2, Seite 15) der diese zugeordnet werden können. An einem durch Elektroneurographie gemessenen und aufgezeichneten Summenaktionspotential kann entweder die Latenz zwischen Reiz und Antwort verlängert oder die Amplitude verkleinert sein. Eine verlängerte Latenz zwischen Reiz und den jeweiligen zu einer Fasergruppe gehörigen Antwortpotentialen bedeutet eine Verlangsamung der Nervenleitungsgeschwindigkeit

und läßt auf einen Schaden an der dafür zuständigen Markscheide schließen. Eine Erniedrigung der Amplitude der jeweiligen Untergruppenpotentiale kann auf eine direkte Schädigung der Axone zurückgeführt werden, die Zahl der noch intakten Fasern bestimmt die Amplitudenhöhe. Im Falle schwerster Nervenschädigungen muß ein kompletter Block, d.h. ein Ausbleiben einer Antwort auf einen adäquaten Reiz erwartet werden (Hopf 1974).

Bei unseren vergleichenden Messungen an perfundierter und nichtperfundierter Extremität bei 12 Hunden fanden wir einen Abfall der Nervenleitgeschwindigkeit für $A\alpha$ -Welle zwischen 17 und 55 Prozent. Auch der durchschnittliche Wert lag für das operierte Bein um 40 % geringer als für das gesunde Bein. Dieses Ergebnis ist nach dem t-Test bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit signifikant. Eine Differenz zwischen der Nervenleitungsgeschwin-

digkeit zweier gesunder unterer Extremitäten desselben Patienten ist nicht zu erwarten (Hopf 1974).

Neben einer deutlichen Funktionseinschränkung der Markscheide, die aus der Verlangsamung der Nervenleitungsgeschwindigkeit hervorgeht, wird durch die Perfusion offensichtlich auch das Axon geschädigt. Dies ist nicht nur aus der Erniedrigung der Amplitude der $A\alpha$ -Welle sondern auch aus dem auffälligen Verlust von langsamer leitenden Faseranteilen ersichtlich.

Wegen des sehr ähnlichen Aufbaus des Nervus Ischiadicus bei Hund und Mensch dürfen die Ergebnisse unserer tierexperimentellen Untersuchungen als durchaus relevant für die klinische Medizin betrachtet werden.

Als in Frage kommend für die Ursachen der be-

schriebenen Nervenschädigungen können die Faktoren Hypoxie, toxische Wirkung des Zytostatikums, Druckschädigung des Nerven und thermische Schädigung des Nerven diskutiert werden. Auf die Rolle dieser Einflüsse wird im folgenden eingegangen.

Ein hypoxämischer Schaden könnte entweder durch Zirkulationsstörungen in der Endstrombahn während oder nach der Perfusion bedingt sein oder in der Zeit der Kanülierung der Gefäße, des Spülvorgangs und der Gefäßnaht entstehen. Diese Anoxieperioden I und II (Wieberdink 1979) dürften jedoch kaum bleibende neurologische Schäden bewirken, da für den peripheren Nerven irreversible Veränderungen erst nach 4-stündiger Ischämiezeit zu erwarten sind (Malan und Tattani 1963).

Zirkulationsstörungen in der Endstrombahn müssen aufgrund lokal begrenzter Gewebskrosen,

die allerdings selten auftreten (siehe Tab. 1, Seite 5), angenommen werden. Die hypoxämische Genese der neurogenen Schäden wird auch durch die Tatsache, daß man bemüht ist, den Sauerstoffpartialdruck im Perfusat hoch zu halten, unwahrscheinlich. Ein hoher O_2 -Partialdruck mindert nicht nur die Gefahr der Gewebshypoxie sondern steigert auch die Aufnahme alkylierender Substanzen wie Melphalan in die Zelle (Krementz et. al. 1961, Sachs et. al. 1961). Hieraus ergibt sich die Bedeutung regelmäßiger Blutgasanalysen aus dem arteriellen Schenkel des Perfusats; bei unseren Versuchen lagen die Werte für pO_2 zwischen 150 und 200 mm Hg.

Für das Zytostatikum Melphalan konnten in der Literatur keine Anhaltspunkte einer peripheren Neurotoxizität gefunden werden. Dies muß überraschen, da für nahezu alle Zytostatika Nebenwirkungen in Form von Polyneuropathien beschrieben sind. C. G. Schmidt (1971)

berichtet für Melphalan lediglich über eine Stimulierung des ZNS, die insbesondere bei Überdosierung in pädiatrischen Fällen bis zum Eintritt von Krämpfen führen kann.

Melphalan (Alkeran^R) gehört der Gruppe der alkylierenden Substanzen an und ist ein Abkömmling des Stickstoff-Lost. Die Substanz verändert die DNS, wahrscheinlich durch Anlagerung eines aliphatischen Radikals, z. B. CH_3 , an die N-Position des Guanin (Whithead und Dunn 1976). Melphalan wird zur Chemotherapie des Malignen Melanoms in der Vorstellung eingesetzt, daß es als eine der Vorstufen des Melanins in die pigmentproduzierenden Tumorzellen aufgenommen wird und dort zytotoxisch wirken kann. Da Melphalan in Pulverform vorliegt, muß es vor Injektion in 2%-iger, äthanolischer Chlorwasserstofflösung gelöst und mit Propylenglykol und Wasser auf 10 ml verdünnt

werden. Auch bei diesen Substanzen sind keine Anhaltspunkte für eine Neurotoxizität bekannt (Hunnius 1975).

Die Frage nach einer nervenschädigenden Wirkung des Melphalan oder seiner Lösungsmittel bei hochkonzentrierter Anwendung während der hyperthermen Perfusion kann möglicherweise in einer weiteren Studie geklärt werden. Bislang existieren jedoch keine Alternativen für die klinische Anwendung bei der Perfusionsbehandlung des Malignen Melanoms in Form anderer, ähnlich wirksamer Zytostatika.

Eine Schädigung der peripheren Nerven durch Druck, nach unserer Auffassung der wichtigste Faktor in der Erklärung neurologischer Komplikationen, kann wiederum auf verschiedene Art und Weise zustandekommen. Zunächst muß hierbei an die Abbindung und Isolierung der

perfundierten Extremität mittels einer Esmarch-Binde gedacht werden. Das Tourniquet muß dazu mit großer Kraft zugezogen werden. Es hat sich gezeigt, daß ein eventuell auftretendes Leck meist durch ein strafferes Zuziehen der Gummibinde behoben werden konnte. Dennoch kann nicht von einem "Tourniquet-Syndrom" oder "closed compartment compression" (Buri 1973), zu dem eine fast schlagartige Muskelschwellung mit Verhärtung und Kontraktur nach Öffnen einer Blutsperre gehört, gesprochen werden. Derartige Komplikationen sind in der Literatur nicht beschrieben. Buri (1973) führt allerdings das Tibialis - Anterior - Syndrom (s. u.) als Sonderform einer "closed compartment compression" an.

Auch die ödematöse Schwellung eines Beines erhöht den Druck des umliegenden Gewebes auf die Nerven. Das Auftreten eines Ödems stellt eine relativ häufige, ernstzunehmende Kompli-

kation der hyperthermen Zytostatikaperfusion dar (Tab. 1). Im Tierversuch an insgesamt 45 überlebenden Hunden fanden sich bei 13 Tieren leichte Schwellungen, 14-mal beobachtete Tonak (1979) mittelstarke und 18-mal schwere Schwellungen des operierten Hinterlaufs. Die Zahl der bleibenden Schwellungszustände als Folge des operativen Eingriffs liegt in der Literatur bei großen Patientenkollektiven (n 500) zwischen 1 % und 7 % (Tab. 1, S. 5). Dabei ist die Rolle der bisweilen gleichzeitig durchgeführten Lymphdissektion nicht mitberücksichtigt.

Für die postoperativ auftretenden Ödeme erwies sich die Wahl der Spülflüssigkeit am Ende der Perfusion von besonderer Bedeutung. Morrica et. al. (1977) stellten im Tierversuch eine Verschlechterung des Zustands der perfundierten Extremität bei Gebrauch von isotonischen Lösungen fest. Während Stehlin (1975) mit

niedermolekularer Dextranlösung auswäscht, benutzt Kremenz (1972) 6%-ige Dextranlösung und Blut. Lejeune et. al. (1977) verwenden einen Liter Macrodex und 500 ml Vollblut. Bei unseren tierexperimentellen Untersuchungen wurde zunächst auf Empfehlung von Schraffordt-Koops (1975) mit Ringerlösung ausgewaschen. Man konnte jedoch feststellen, daß bei Verwendung von Plasmaprotein das sich früher bereits während des Spülvorgangs bildendete Ödem deutlich reduziert werden konnte. Tonak (1979) führte die Methode in seinem Patientengut ein und stellte ebenfalls eine Verbesserung fest. Auch die Maßnahme der halbgeschlossenen Fasciotomie zur Prophylaxe eines Tibialis-Anterior-Syndroms, die Schraffordt-Koops et. al. (1972) angeben, erwies sich seither als überflüssig. Das Tibialis-Anterior-Syndrom, das bevorzugt bei untrainierten Personen nach größeren Lauf- oder Marschanstrengungen vorkommt, führt zu

einer ischämischen Nekrose des Musculus tibialis anterior und zu Schäden der versorgenden Nervi peronäi (Saegesser 1972). Als wichtigsten pathophysiologischen Faktor bei der Entstehung nimmt Buri (1973) eine Permeabilitätsstörung im Kapillarbereich mit resultierendem Austritt von Wasser in das Interstitium an. Wieberdink (1979) führt die nach Perfusion beschriebenen Muskelnekrosen daneben auch auf unphysiologische Strömungsverhältnisse, Sauerstoffmangel und die verwendeten Chemotherapeutika zurück, während Tonak (1979) den niedrigen onkotischen Druck der verwendeten Ringerlösung verantwortlich macht.

Nicht nur die erwähnten Veränderungen des kolloidosmotischen Drucks, sondern auch eine Erhöhung des transmuralen Drucks kann für die Ausbildung von Ödemen verantwortlich gemacht werden. Unter dem transmuralen Druck

versteht man die Differenz zwischen dem Innendruck der Gefäße und dem Gewebsdruck.

Der Innendruck in den Gefäßen der perfundierten Extremität hängt ursächlich mit dem Perfusionsminutenvolumen zusammen. Dieses lag bei unseren Versuchen bei 300 ml und entsprach damit dem physiologischen Blutvolumen eines Hundebeins (Wittke 1972). Ein zu großes Perfusionsminutenvolumen und ein damit erhöhter Gefäßinnendruck führt nicht nur zu Ödemen, sondern auch zu stärkeren Gewebsschädigungen (Creech 1966, Böckl 1965), zu geringe Perfusionsvolumina lassen keine ausreichende Oxygenierung und Erwärmung der operierten Extremität zu. Das gewählte Minutenvolumen sollte in Perfusionskreislauf einen arteriellen Blutdruck um 100 mm Hg gewährleisten, der damit etwas unter dem systemischen Druck im Körper liegt und kein größeres Leck aufkommen läßt (Rochlin 1963).

Bei unseren Untersuchungen fanden wir keinen Zusammenhang zwischen dem Abfall der Nervenleitungsgeschwindigkeit im Seitenvergleich und der während der Perfusion fünf Tage zuvor erreichten Temperatur (normotherm 37°C , hypertherm 40°C oder extrem hypertherm 43°C). Dies steht in Einklang mit den Beobachtungen von Mossa (1927), der feststellte, daß periphere Nerven zumindest in vitro Temperaturen bis 48°C schadlos überstehen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Das maligne Melanom gilt nach allgemeiner Auffassung als besonders bösartiger Hautkrebs. Die relativ ungünstige Prognose veranlaßte zahlreiche Arbeitsgruppen, neue Wege in der Therapie einzuschlagen. Dem Bestreben nach frühzeitiger Erkennung und korrekter operativer Entfernung des Tumors kommt zweifelsohne entscheidende Bedeutung zu. Daneben erbrachten aber bei fortgeschrittenen malignen Melanomen adjuvante Maßnahmen wie Immun- und Chemotherapie Fortschritte.

Bei sogenannten "High-risk Melanomen" (Mikrostadium 2 und 3 bei einem maximalen vertikalen Tumordurchmesser von größer als 0,76 mm, Mikrostadium 4 und 5 nach Clark, jeweils ohne Fernmetastasen) der Extremitäten hat die hypertherme Zytostatikaperfusion eine Verbesserung der Überlebensraten erbracht.

Hierbei werden die Hauptgefäße der tumorbe-
fallenen Extremität kanüliert und ein extra-
korporaler Kreislauf zur Oxygenierung er-
richtet. Es erfolgt eine Überwärmung der Glied-
maße auf ca. 41°C mittels Wärmetauscher.
Dabei geht man von der Vorstellung aus, daß
Tumorzellen durch Hyperthermie in höherem
Maß als normale Körperzellen geschädigt werden.
Außerdem setzt man dem isolierten Perfusions-
kreislauf das Zytostatikum Melphalan in hoher
Konzentration zu.

Das aufwendige Verfahren ist von Nebenwirkungen
begleitet, denn "complicated therapy causes
complications" (Schraffordt-Koops 1980). Zum
Zweck der Objektivierung bekannter Komplika-
tionen und der möglichen Aufdeckung ihrer Ur-
sachen wurde eine tierexperimentelle Studie
an 66 Hunden durchgeführt. Dabei wurden bei
12 Tieren, deren Hinterlauf unter Zugabe von
Melphalan perfundiert wurde, elektroneuro-

graphische Untersuchungen vorgenommen. Die direkte Elektroneurographie dient zur Beurteilung von Schäden am peripheren Nerven, einer bekannten und relativ häufigen Folge der Perfusion. Als wichtigster Parameter gilt die Nervenleitungsgeschwindigkeit (Hopf 1963).

Bei unseren Messungen am 5. postoperativen Tag fanden wir im Seitenvergleich operierte - nicht - operierte Extremität einen signifikanten Abfall der Nervenleitungsgeschwindigkeit für die A α -Welle des Nervus Ischiadicus. Daneben fiel ein Verlust von langsamer leitenden Faseranteilen auf.

Die Frage nach der oder den exakten Ursachen der Nervenschädigung konnte nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Es läßt sich jedoch mit gewisser Wahrscheinlichkeit annehmen, daß der Faktor Druck auf den Nerven, bedingt durch Tourniquet und Ödem, von größerer Bedeutung

ist als die erhöhte Temperatur oder eine eventuelle Hypoxie der Endstrombahn. Über eine mögliche toxische Wirkung der Substanz Melphalan müssen weitere Untersuchungen Auskunft geben.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Blüchert, R.: Elektrophysiologische Untersuchungen am freigelegten peripheren Nerven zur Vorbereitung einer intraoperativen Funktionsdiagnostik am verletzten Nerven.
Dissertation Erlangen (1980)
- 2 Boeckl, O.: Probleme der regionalen Perfusions-
therapie maligner Tumoren.
Wien. klin. Wschr. 77, 856 (1965)
- 3 Bruns, P.: Die Heilwirkung des Erysipels auf
Geschwülste.
Beitr. klin. Chir. 3, 443 (1887)
- 4 Buri, P.: Traumatologie der Blutgefäße.
Hans Huber, Bern, 1973

- 5 Busch, W.: Über den Einfluß, welchen heftigere Erysipeln zuweilen auf organisierte Neubildungen ausüben.
Verhandl. Naturh. Preuss. Rhein. Westphal.
23, 28 (1866)
- 6 Cavaliere, R.; Ciocatto, E. C.; Giovanella, B. C.;
Heidelberger, C.; Johnson, R. O.;
Margottini, M.; Mondovi, B.; Moricca, G.;
Rossi - Fanelli, A.: Selective heat sensitivity of cancer cells.
Cancer (Philad.) 20, 1351 (1967)
- 7 Cjark jr., W. H.; From, L.; Barnardino, E. A.;
Mihm, M. C.: The histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanomas of the skin.
Cancer Res. 29, 705 (1969)

- 8 Coley, W. B.: Late results of the treatment of inoperable sarcoma by the mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus. Amer. J. Sci. 131, 375 (1906)
- 9 Creech jr., O.; Krementz, E. T.; Ryan, R. F.; Winblad, J. N.: Chemotherapy for cancer. Ann. Surg. 148, 616 (1957)
- 10 Creech jr., O.; Krementz, E. T.: Techniques of regional perfusion. Surgery 60, 938 (1966)
- 11 Crile, G.: Selective destruction of cancers after exposure to heat. Ann. Surg. 156, 404 (1962)
- 12 Dickson, J. A.: The effects of hyperthermia in animal tumour systems. in: Selective Heat Sensitivity of Cancer Cells, Berlin - Heidelberg - New York, Springer 43 (1977)

- 13 Eichler, W.: Über die Ableitung der Aktions-
potentiale vom menschlichen Nerven in
situ.
Zeitschr. f. Biologie 98, 182 (1937)
- 14 Goetze, O.; Schmidt, K. H.: Örtliche homogene
Überwärmung gesunder und kranker Glied-
maßen.
Deutsche Zeitschrift für Chirurgie
234, 623 (1931)
- 15 Hahn, G. M.: Interactions of drugs and hyper-
thermia in vitro and in vivo.
in: Cancer Therapy by Hyperthermia and
Radiation, Baltimore - München,
Urban & Schwarzenberg 72 (1978)
- 16 Helmholtz von, H.; Baxt, N.: Versuche über die
Fortpflanzungsgeschwindigkeit in den
motorischen Nerven des Menschen.
M. - Ber. Kgl. - preuß. Akad. Wiss. 234 (1868)

- 17 Hodgkin, A. L.; Huxley, A. F.: A Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve.
J. Physiol. 117, 500 (1952)
- 18 Hopf, H. Chr.: Das Elektroneurogramm bei Nervenreizung.
Fortschr. Neurol. Psychiatrie 31, 624 (1963)
- 19 Hopf, H. Chr.: Elektromyographie. Lehrbuch und Atlas. Thieme, Stuttgart, 1974
- 20 Hunnius, C.; Walter, H.: Pharmakologisches Wörterbuch.
Berlin - New York, Walter de Gruyter, 1975
- 21 Irnich, W.: Einführung in die Bioelektrik.
Thieme, Stuttgart, 1975
- 22 Keidel, W. D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie.
Thieme, Stuttgart, 1975

- 23 Krementz, E. T.; Knudson, L.: The effect of increased oxygen tension on the tumoricidal effect of nitrogen mustard. Surgery 50, 266 (1961)
- 24 Krementz, E. T.; Ryan, R. F.: Chemotherapy of melanoma of the extremities by perfusion: fourteen years clinical experience. Ann. Surg. 175, 900 (1972)
- 25 Krementz, E. T.; Cater, R. D.; Sutherland, C. M.; Campbell, M.: The use of regional chemotherapy in the management of malignant melanoma. World J. Surg. 3, 289 (1979)
- 26 Lejeune, F. J.; Mathieu, M.; Kenis, Y.: Hyperthermic isolation - perfusion with melphalan. A preliminary appraisal of local and general effects in malignant melanoma. Tumori 63, 289 (1977)

- 27 Malan, E.; Tattani, G.: Physio- and anatomo-
pathology of acute ischemia of the extremities.
J. Cardiovasc. Surg. 4, 212 (1963)
- 28 McBride, C. M.; Clark, R. L.: Experience with
1 - phenylalanine mustard dihydrochloride
in isolation - perfusion of extremities
for malignant melanoma.
Cancer 28, 1293 (1971)
- 29 McBride, C. M.; Sugarbaker, E. V.; Hickey, R. C.:
Prophylactic isolation - perfusion as the
primary therapy for invasive malignant
melanoma of the limbs.
Ann. Surg. 182, 316 (1975)
- 30 Moricca, G.; Cavaliere, R.; Caputo, A.;
Colistro, F.: Hyperthermic treatment
of tumours: experimental and clinical
applications.
in: Selective Heat Sensitivity of Cancer
Cells, Berlin - Heidelberg - New York,
Springer 112 (1977)

- 31 Mossa, S.: Ulteriori studi sulla velocita di accrescimento dei neuriti coltivati in vitro in funzione della temperature ambiente. Arch. exp. Zellforsch. 4, 188 (1927)
- 32 Reemtsma, K.: Complications of perfusion. Cancer Chemother. Rep. 10, 75 (1960)
- 33 Rochlin, D. B.; Smart, C. R.; Shiner, J.: The control of systemic admixture during isolation perfusion. Surg. Gynec. Obstet. 115, 71 (1963)
- 34 Rohdenburg, G. L.: Fluctuations in the growth of malignant tumours in man with special reference to spontaneous recession. J. Cancer Res. 3, 193 (1918)
- 35 Sachs, D.; Shiner, J.; Bauer, R. D.; Rochlin, D. B.: Isolation perfusion and oxygen saturation. Surg. Forum 129 (1961)
- 36 Saegesser, M.: Spezielle chirurgische Therapie. Hans Huber, Bern, 1972

- 37 Schmidt, C. G.: Alkylierende Zytostatika.
Der Internist, 1. Zusatzheft, 119 (1971)
- 38 Schmidt, R. F.: Grundriß der Neuro-
physiologie.
Springer, Berlin-- Heidelberg -
New York, 1972
- 39 Schraffordt Koops, H.: Prevention of neural
and muscular lesions during hyperthermic
regional perfusion.
Surg. Gynec. Obstet. 135, 401 (1972)
- 40 Schraffordt Koops, H.; Oldhoff, J.; van der
Ploeg, E.; Vermey, A.; Eibergen, R.:
Isolated regional perfusion in the
treatment of malignant melanomas of
the extremities.
Arch. chir. neerl. 237 (1975)

- 41 Schraffordt Koops, H.; Oldhoff, J.; van der Ploeg, E.; Vermey, A.; Eibergen, R.; Beekhuis, H.: Some aspects of the treatment of primary malignant melanoma of the extremities by isolated regional perfusion.
Cancer 39, 27 (1977)
- 42 Schraffordt Koops, H.; Oldhoff J.; Überleben und Lokalrezidiv nach regionaler hyperthermer Perfusion.
in: Das maligne Melanom der Haut, Perimed, Erlangen, 1980
- 43 Stehlin, J. S.; Clark, R. L.; Dewey, W. C.: Continuous monitoring of leakage during regional perfusion.
Arch. Surg. 83, 943 (1961)
- 44 Stehlin, J. S.; Giovanella, B. C.; de Ipolyi, P. D.; Muenz, L. R.; Anderson, R. F.: Results of hyperthermic perfusion for melanoma of the extremities.
Surg. Gynec. Obstet. 140, 339 (1975)

- 45 Stehlin, J. S.; Giovanella, B. C.; de Ipolyi, P. D.; Anderson, R. F.: Eleven years' experience with hyperthermic perfusion for melanoma of the extremities. World J. Surg. 3, 305 (1979)
- 46 Sugarbaker, E. V.; McBride, C. M.: Survival and regional disease control after isolation - perfusion for invasive stage I melanoma of the extremities. Cancer 37, 188 (1976)
- 47 Tonak, J.; Hermanek, P.; Groitl H.: Malignant melanoma: microstages and individualized therapy. Aust. N. Z. J. Surg. 48, 282 (1978)
- 48 Tonak, J.: Habilitationsschrift, Erlangen, 1979
- 49 Westbury, G.: Chemotherapy in the treatment of malignant melanomas. Trans. ophthal. Soc. U. K. 97, 445 (1977)

- 50 Whitehead, R.; Dunn, C. D. R.: Failure to
antagonise the cytotoxic action of
melphalan with phenylalanine derivatives.
IRCS J. Med. Sci. 4, 274 (1976)
- 51 Wieberdink, J.: Physiological considerations
regarding isolation perfusion of the
extremities.
EORTC - Symposium on Malignant Melanoma,
Amsterdam, 26. 10. 1979
- 52 Wittke, G.: Physiologie der Haustiere
Paray, Berlin, 1972

Herrn Prof. Dr. F. P. Gall danke ich
für die freundliche Bereitstellung
eines Arbeitsplatzes.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. habil.
J. Tonak danke ich vielmals für die
Überlassung des Themas sowie die
Unterstützung bei der Durchführung
der Arbeit.

Herrn Prof. D. Dr. P. O. Schwille
danke ich für freundliche Beratung
und Hilfe.

LEBENS LAUF

Peter Hermanek

geb. 29. 6. 1957 in Wien

Eltern: Christine Hermanek, geb. Zimmermann und
Dr. med. Paul Hermanek, Universitätsprofessor

September 1963: Eintritt in die Piaristen-Volksschule,
Wien

September 1967: Übertritt in das Piaristen-Gymnasium,
Wien

Juni 1969: Wechsel an das Ohm-Gymnasium, Erlangen

Juni 1975: Abitur, Ohm-Gymnasium, Erlangen

Wintersemester 1975/76: Aufnahme des Medizinstudiums
an der Friedrich-Alexander-
Universität Erlangen

August 1977: Ärztliche Vorprüfung

Oktober 1981: III. Staatsexamen und Approbation

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197